

Информативность выходных сигналов «электронного носа» на пьезосенсорах

Т.А. Кучменко, А.А. Шуба*

*Воронежский государственный университет инженерных технологий,
факультет экологии и химической технологии, Российская Федерация,
394036 Воронеж, пр. Революции, 19*

**Адрес для переписки: Шуба Анастасия Александровна, E-mail: an-mishina@yandex.ru*

Поступила в редакцию 27 февраля 2017 г., после исправления – 20 марта 2017 г.

Обсуждается влияние температуры, влажности, режимов измерения, собственных характеристик пьезорезонаторов, природы и массы сорбента, природы и содержания аналита, типа проб на выходные данные массива пьезосенсоров, в том числе на параметры, используемые для идентификации веществ в смесях, и пути устранения или минимизации этого влияния. Показано, что аналитическая информация «электронного носа» на пьезосенсорах не более зависима от условий эксперимента, чем популярные, широко распространенные методы анализа. Описана информативность выходных сигналов массива сенсоров, используемых для идентификации веществ. Установлены идентификационные параметры массива пьезосенсоров для обнаружения аминов, органических кислот, спиртов, этилацетата, ацетона в равновесной газовой фазе над водными растворами. Продемонстрировано влияние порядка расположения сенсоров в массиве на значения трехэлементных идентификационных параметров. Предложена схема применения идентификационных параметров, в том числе неселективных, для обнаружения органических веществ по совпадению не менее двух параметров. Доказана возможность применения данных параметров для идентификации аминов, кислот, спиртов, кетонов в равновесной газовой фазе над водными растворами их смесей. Данный подход характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и может быть использован для идентификации веществ в равновесной газовой фазе над пробами с большим содержанием воды (кровь, моча, лимфа, пот, соки, напитки).

Ключевые слова: пьезосенсоры, электронный нос, вещества-маркеры, аналитический сигнал, идентификационные параметры, информативность.

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2017, vol. 21, no. 2, pp. 72-84

DOI: 10.15826/analitika.2017.21.2.001

Informative nature of the electronic nose output signals based on the piezoelectric sensors

T.A. Kuchmenko and A.A. Shuba*

Voronezh State University of Engineering Technologies, faculty of ecology and chemical technology, Revolution Avenue, 19, Voronezh, 394036, Russian Federation

**Corresponding author: Anastasiia A. Shuba, E-mail: an-mishina@yandex.ru*

Submitted 27 February 2017, received in revised form 20 March 2017

The purpose of this research was assessing the influence of the various factors on the output signals of the static "electronic nose" based on the piezoelectric sensors, and determining the informative nature of these signals for the identification and determination of the marker-substances related to the pathogenic processes in the equilibrium gas phase over the aqueous solutions. Individual substances contained in bio samples in the presence of pathogenic and neoplastic processes, such as ammonia, amines, carboxylic acids, ethanol, 1-butanol, acetone, ethyl acetate, phenol, hydrogen sulfide and water were selected as the marker-substances. The selective coating of sensors was chosen based on the results of the numerous studies for the living systems of different nature in order to determine the deviations from the norm, which included standard chromatographic phases and specific sorbents (indicators, crown ethers). It was shown

that the analytical information of the electronic nose based on the piezoelectric sensors no more dependent on the experimental conditions than other popular, widely used methods of analysis. The informative value of the sensors array' output signals which were used to identify the substances was described. The array set of piezoelectric sensors identification parameters was established in order to detect amines, organic acids, alcohols, ethyl acetate, acetone in the equilibrium gas phase over the aqueous solutions. The influence of the sensors order in the array on the values of three-element identification parameters has been demonstrated. The scheme of the identification parameters application, including nonselective ones, has been proposed for detecting the organic substances coincidentally at least two parameters. The possibility of an application of these parameters to identify amines, acids, alcohols, ketones in the equilibrium gas phase over the aqueous solutions of mixtures from these substances has been proven. This approach was characterized by high sensitivity and specificity, and may be used for the identification of substances in equilibrium gas phase over the samples with high water content (blood, urine, lymph, perspiration, juices, beverages).

Key words: piezoelectric sensors, electronic nose, analytical signals, marker-substances, identification parameters, informativeness.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из активно развивающихся направлений современной аналитической химии является применение различного типа сенсоров и устройств на их основе для решения практических задач во многих отраслях промышленности (пищевой, химической, фармацевтической), экологии, медицине [1-2]. В медицине наиболее актуальна разработка неинвазивных методов диагностики, в том числе основанных на детектировании определенных газов и паров веществ, связанных с заболеванием, применение отклика «есть-нет», «степень отклонения от нормы» в качестве диагностических критериев [3-6]. Расширение базы данных специфических веществ-маркеров различных заболеваний и инфекционных агентов проводится, в основном, с применением газовой хроматографии и ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием [7-9], однако их применение в рутинном анализе неэффективно, поскольку предусматривает определен-

ную подготовку (твёрдофазная микроэкстракция, дериватизация) и нагрев пробы при анализе. Большинство приборов на основе сенсоров, в том числе промышленно выпускаемые в Европе и США (FOX, Cyranose и др.), предназначены для работы в динамических условиях с необходимостью использования газа-носителя и соответствующего дополнительного оборудования [10]. Применение «электронного носа» на пьезосенсорах «МАГ-8» позволяет проводить анализ как в динамических, так и в статических условиях с различным способом (фронтальным и инжекторным) ввода равновесной газовой фазы (РГФ) в ячейку детектирования, что упрощает процедуру анализа, повышает мобильность и информативность, уменьшает приборную погрешность. Однако набор определяемых легко летучих соединений (ЛЛС) в статических условиях при комнатной температуре в РГФ над биопробой меньше, чем при использовании газовой хроматографии (температура кипения аналитов не более

Таблица 1

Некоторые легколетучие вещества-маркеры патогенных процессов и микроорганизмов

Table 1

Several volatile marker substances of pathogenic processes and microorganisms

Вещества-маркеры	Патологическое состояние, микроорганизмы	Литература
Этанол, пропанол-1,-2, ацетон, бутанон, пентанон, диметилсульфид	Наличие больных тканей (раковых клеток) в организме	[8]
Амины различного строения, их галогенпроизводные	Злокачественные образования легких, мочеполовой системы	[11-14]
Алканы C_4-C_{20} , ароматические соединения	Рак легких, груди	[15-16]
Октан, спирты, гексаналь, ацетальдегид, ацетон, амиды, анизол, 4-метилфенол	Рак печени, крови, лимфы	[17-19]
Диметилсульфид, сероводород, ацетон, летучие жирные кислоты, пентанон-2, бутанон-2	Разложение тканей	[20-21]
Уксусная, масляная кислоты, изобутиламин	Анаэробные бактериальные инфекции	[5, 22]
Изомасляная, изовалериановая, изокапроновая кислоты	Очаговые бактериальные инфекции	[23]
Пентан, этан, пропан	Воспалительные процессы внутренних органов	[24-26]
Изовалериановая кислота	Метаболические нарушения	[27]
Терпены, триметиламин, кетоны, этанол	<i>Escherichia coli</i>	[22]
Сульфиды, бензальдегид, изомасляный, изовалериановый альдегиды, этилацетат, триметиламин, изобутанол	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	[28-31]

150 °С). Наиболее распространенными легко летучими органическими соединениями, входящими в группу детектируемых в различных биоптатах, и позволяющие диагностировать патогенные изменения в организме являются спирты, кетоны, амины, карбоновые кислоты (табл. 1). Их детектирование в РГФ над биопробами с применением различных выходных данных массива сенсоров (аналитические сигналы сенсоров, площади «визуальных отпечатков», расчетные параметры микровзвешивания, математические модели) позволяет решать некоторые задачи диагностики, например, обнаружение возбудителей дисбиоза, инфекций, передаваемых половым путем [32, 33]. Для надежного обнаружения ЛЛС в РГФ над биопробами необходимо изучить влияние различных факторов на выходные данные «электронного носа» на пьезосенсорах в статических условиях сорбции, которое ранее не рассматривалось.

Цель исследования – оценить влияние различных факторов на выходные сигналы статического «электронного носа» на пьезосенсорах и их информативность для идентификации и определения веществ-маркеров патогенных процессов в равновесной газовой фазе над водными растворами.

Экспериментальная часть

В качестве веществ-маркеров выбраны индивидуальные вещества, содержащиеся в биопробах при наличии патогенных процессов и новообразований: аммиак, амины (триэтиламин – **ТЭА**, диэтиламин – **ДЭА**, пиперидин), карбоновые кислоты (уксусная – **УК**, масляная – **МК**, изомасляная – **ИМК**, валериановая – **ВК**, изовалериановая – **ИВК**), этанол, бутанол-1, ацетон, этилацетат – **ЭА**, диметилацетата диметилформамид – **ДМАДМФА**, фенол и сероводород (все индивидуальные препараты классификации «ч.д.а.») и вода (бидистиллят). В зависимости от агрегатного состояния чистого вещества готовили водные растворы с концентрацией 1 % по объему или массе, 10 мл водных растворов индивидуальных веществ помещали в пробоотборники объемом 50 мл и выдерживали при температуре 20 ± 2 °С в течение 10-15 минут для достижения равновесия на границе раздела фаз. Раствор сероводорода получали непосредственно в пробоотборнике путем разложения 0.001 г. сульфида железа («х.ч.») 10 мл 0.1 М соляной кислотой.

Сорбцию РГФ над водными растворами индивидуальных веществ исследовали в статических условиях на анализаторе газов «МАГ-8» (Россия). Отбирали равновесную газовую фазу объемом 2 см³ методом дискретной газовой экстракции при 20 ± 2 °С и вводили в ячейку детектирования анализатора «МАГ-8» газовым шприцем со скоростью 1 см³/с. Время измерения – 60 с с шагом 1 с.

В качестве измерительного массива применяли набор из сенсоров с пленочными сорбентами, чувствительными к выбранным веществам-марке-

рам: полиэтиленгликоль 2000 (**ПЭГ-2000** – сенсор 1), Родамин 6 Ж (**R6G** – сенсор 2), тритон X-100 (**TX-100** – сенсор 3), дициклогексан-18-краун-6 (**ДЦГ-18-K-6** – сенсор 4), полиоксиэтилен сорбитан моноолеат (**Tween 40** – сенсор 5), полидиэтиленгликоль сукцинат (**ПДЭГС** – сенсор 6), многослойные углеродные нанотрубки (**МУНТ** – сенсор 7), бромкреоловый синий (**БКС** – сенсор 8) и полиэтиленгликоль сукцинат (**ПЭГС** – сенсор 9). Массив подобран по результатам многочисленных исследований состояния живых систем различной природы с целью установления отклонения от нормы [34]. Пьезосенсоры изготовили по описанной ранее методике [35].

С помощью специального программного обеспечения анализатора газов во время измерения автоматически рассчитываются и графически визуализируются – изменения частотных характеристик каждого сенсора (ΔF_i , Гц) во времени с шагом 1 с в виде хроночастотограмм (рис. 1, а), матрица аналитических сигналов ($\Delta F_{\max,i}$, Гц) всего массива сенсоров в виде «визуальных отпечатков» двух типов: «визуальные отпечатки» максимумов – строятся по максимальным сигналам всех пьезосенсоров в матрице (рис. 1, б) и кинетические «визуальные отпечатки» (рис. 1, в и г). Для кинетических «визуальных отпечатков» возможен два варианта построения: полный кинетический «визуальный отпечаток»

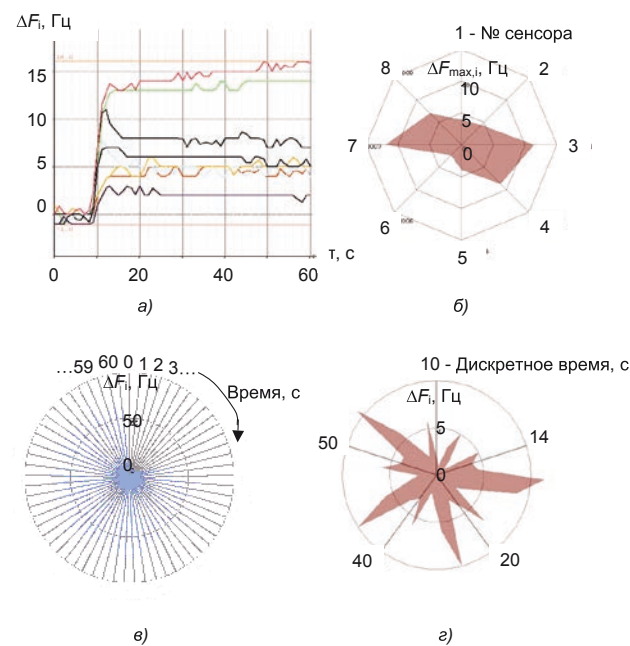


Рис. 1. Визуализация результатов измерения в программном обеспечении для прибора «МАГ-8»: хроночастотограмма (а), «визуальный отпечаток» максимумов (б), полный кинетический «визуальный отпечаток» (в), оптимизированный кинетический «визуальный отпечаток» (г)

Fig. 1. Software visualization of the measurement results for MAG-8 device: time dependence of the frequency sensors (a), «visual print» of the maxima (b), complete kinetic «visual print» (c), an optimized kinetic «visual print» (d)

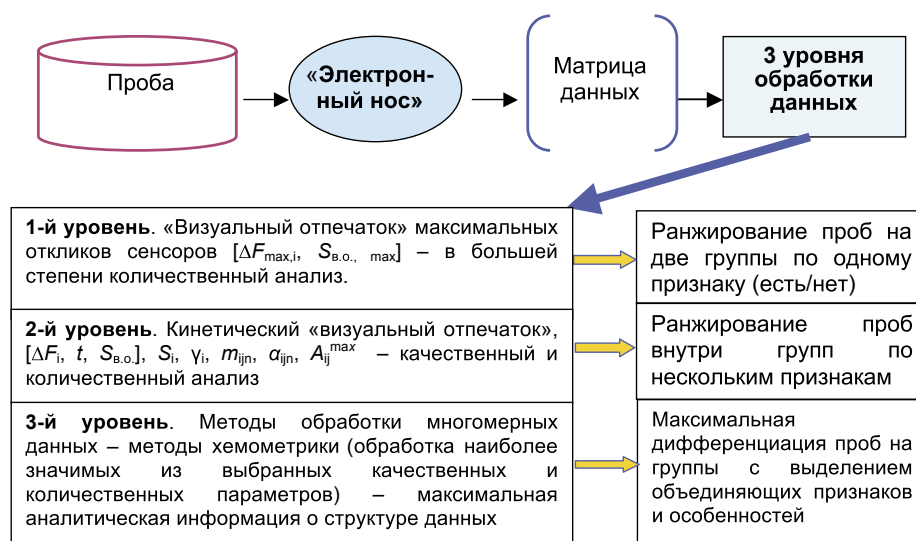


Рис. 2. Общая схема способов анализа результатов для проб различного происхождения

Fig. 2. General scheme of the methods for analyzing the results for samples of different origin

– зависимость откликов массива пьезосенсоров от времени при сорбции газов с дискретностью 1 с (рис. 1, в), оптимизированный кинетический «визуальный отпечаток» по временной маске (набор точек фиксирования сигнала) – зависимость откликов массива пьезосенсоров от времени при сорбции газов, построенные дискретно по сигналам в определенные моменты времени, которые выбирают для выделения наиболее значимой информации (рис. 1, в). Площадь «визуальных отпечатков» максимумов ($S_{\text{в.о.}, \max}$, $\Gamma\text{ц}^2$) определяется в программе как геометрическая площадь фигуры, образуемой сигналами сенсоров, отложенных по радиальным осям. Расчет площади кинетических «визуальных отпечатков» происходит в программе как сумма площадей фигур под хроночастотограммами сенсоров с различной дискретностью либо по полному измерению ($S_{\Sigma\text{в.о.}}, \Gamma\text{ц}\cdot\text{с}$) – дискретность 1 с, либо по оптимизированному ($S_{\text{в.о.}}, \Gamma\text{ц}\cdot\text{с}$) – дискретность определяется маской.

Результаты и их обсуждение

Выбранные для анализа индивидуальные вещества являются наиболее часто встречаемыми веществами-маркерами при наличии патогенных микроорганизмов, процессов, новообразований в организме (табл. 1). По их присутствию или повышенному содержанию в биопробах можно судить о наличии, степени выраженности (острое, хроническое) заболевания. Для этого используют различные выходные сигналы приборов типа «электронный нос» в сочетании с методами обработки многомерной информации [2].

В данной статье рассматриваются различные отклики «электронного носа» на пьезосенсорах, которые применимы для решения аналитических задач. Ранее предложена схема применения выходных сигналов массива сенсоров для описа-

ния информации о пробах в зависимости от целей исследования, требуемой детализации (рис. 2) [34]. Применяя массив сенсоров с различными алгоритмами обработки данных измерения, полученную матрицу численных значений возможно представить на трех различных уровнях детализации информации о пробах. На первом уровне возможно получение самой общей информации о состоянии пробы с ранжированием на две группы – есть/нет, проводится оценка общего содержания ЛЛС, характерная для всех приборов типа «электронный нос», и сравнение проб по этому признаку. На втором уровне обработки данных можно получить более детальную информацию о состоянии пробы с ранжированием на несколько групп в зависимости от степени выраженности заболевания, патологического состояния. Хотя в практике «электронных носов» качественный анализ, как правило, не проводится, на данном уровне для расширения возможностей приборов «электронный нос» и повышения избирательности детектирования отдельных компонентов в смеси без разделения предложено применять расчетные параметры на основе первичной информации массива сенсоров. Применение методов хеометрики – это третий уровень обработки данных. Он позволяет максимально дифференцировать пробы на группы по наличию и степени выраженности отличительного признака, в том числе при скрытых или осложненных побочными процессами патологиях. При применении методов хеометрики важно в качестве исходных переменных использовать наиболее информативные выходные сигналы массива сенсоров, связанные с природой летучих веществ. Рассмотрим подробнее возможность применения откликов (первичных данных) массива пьезосенсоров и расчетных параметров (вторичных данных) для идентификации веществ.

Аналитические сигналы «электронного носа»

Основными выходными данными «электронного носа» на пьезовесах являются: хроночастотограммы; количественные параметры интегральных сигналов массива сенсоров – площадь «визуальных отпечатков» в нескольких вариантах:

- а) площадь «визуального отпечатка» максимумов,
- б) площадь полного кинетического «визуального отпечатка»,
- в) площадь оптимизированного кинетического «визуального отпечатка»;

селективные расчетные параметры массива сенсоров, используемые для идентификации веществ:

- а) параметр эффективности сорбции A_{ij}^{\max} [36],
- б) кинетический параметр сорбции γ_i [37],
- в) параметры микровзвешивания, отражающие особенности взаимодействия газов и паров с тремя различными пленками сорбентов одновременно – это геометрические показатели фрагментов фигуры «визуального отпечатка» – m_{ijn} , α_{ijn} [38] (рис. 3): параметр m_{ijn} – соотношение проекций сигналов сенсоров с пленками i и n на сигнал сенсора с пленкой j (рис. 3); параметр α_{ijn} – угол между этими проекциями, выраженный в радианах (рис. 3).

Геометрические особенности «визуальных отпечатков» (форма, площадь фигуры) определяют качественный и количественный состав РГФ над анализируемыми пробами. Основным аналитическим сигналом «электронного носа», связанным с содержанием ЛЛС в РГФ над пробой, является площадь «визуального отпечатка». Для максимально точного взвешивания паров, сорбирующихся на пленках всех сенсоров, частота резонаторов, а значит и масса сорбатов в процессе сорбции, регистрируется с максимальным временным разрешением, определяемым электрической схемой, – 1 с. При этом наиболее полная информация о массе сорбатов, адсорбирующихся на пленках восьми пьезосенсоров, отражается в площади полно-

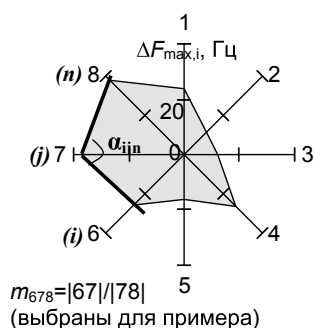


Рис. 3. Графическая интерпретация трехэлементных параметров пьезокварцевого микровзвешивания по «визуальному отпечатку» сигналов сенсоров

Fig. 3. Graphical interpretation of the piezoelectric quartz microbalance three-element parameters according to the «visual print» of the sensor signals

го кинетического «визуального отпечатка». Менее точно отражает изменения в составе смеси паров, сорбирующихся на пленках пьезосенсоров за время измерения, площадь «визуального отпечатка» максимумов.

Для качественного анализа используются расчетные параметры на основе сигналов сенсоров и сравнение геометрической формы «визуальных отпечатков». При этом для достижения наибольшей информативности из общего набора (матрицы) сигналов возможно исключить незначимые сигналы сенсоров.

Во многих физико-химических методах анализа существуют ограничения применения аналитических сигналов при проведении качественного и количественного анализа (табл. 2). Все выходные сигналы «электронного носа» зависят от температуры сорбции, влажности, режима микровзвешивания (статические или динамические условия), природы пленок сорбентов на электродах резонаторов, способа их формирования и масс, собственных параметров пьезокварцевого резонатора (ПКР), присутствия и содержания аналитов. Эти факторы влияют на первичный отклик сенсора при сорбции веществ $\Delta F_i = f(m_{пл}, t_{сорбции}, F_0, S_{электродов}, \text{природа аналита и сорбента}, C_{ан})$.

Влияние различных факторов на аналитические сигналы «электронного носа»

1. Температура сорбции, влажность, режим микровзвешивания. Все выходные сигналы «электронного носа» зависят от внешних факторов ($t_{сорбции}$, влажность, режим измерения), которые должны контролироваться и поддерживаться постоянными при измерениях.

2. Собственные характеристики пьезокварцевых резонаторов. Для минимизации влияния собственных характеристик ПКР на результаты исследования необходимо использовать пьезоэлементы промышленного производства, у которых погрешность воспроизведения собственных характеристик строго контролируется в процессе производства, а возможные отклонения оцениваются в соответствии с ГОСТ. С учетом постоянства собственных характеристик ПКР ($F_0, S_{электродов}$) первичный аналитический сигнал сенсора $\Delta F_{\max,i}$ может быть применен для оценки чувствительности микровзвешивания, которая при идентичности условий измерения ($t_{сорбции}, ^\circ\text{C}$) и природы сорбционной системы (характеристики пьезоэлемента, природа аналита и сорбента, $m_{пл}$) не зависит от концентрации аналита в зоне линейности изотермы сорбции.

3. Природа и масса пленки сорбента. Особое внимание следует уделить стадии формирования пленок в интервале оптимальных масс. После нанесения покрытия на электроды пьезорезонатора подходящим для выбранной фазы способом,

Таблица 2

Условия корректности применения аналитических сигналов физико-химических методов для качественного и количественного анализа

Table 2

Conditions for the correctness of the analytical signals applications of physicochemical methods for the qualitative and quantitative analysis

Методы	Аналитические сигналы	Условия корректности качественного и количественного анализа
Спектроскопия	$I, A, \lambda_{\text{хар}}$	Постоянство температуры, длины волны, зона концентраций, определяющих линейность градуировочной функции, природа аналита, растворителя
Хроматография	Сигнал детектора, $S_{\text{пятна}}, R_f, \tau_{\text{уд}}$	Постоянство температуры, природы ПФ, НФ, параметров колонки, тонкослойной пластины, других условий хроматографирования, типа детектора
Поляриметрия	$\alpha, \alpha_{\text{уд}}$	Постоянство температуры, длины волны, природы аналита, зона концентраций, определяющих линейность градуировочной функции
Рефрактометрия	n, R	Постоянство температуры, длины волны, природы аналита, растворителя, зона концентраций, определяющих линейность градуировочной функции
Пьезокварцевое микровзвешивание	$\Delta F_{\text{max}}, S_i, S_{\text{в.о.}}, A_{ij}^{\text{max}}, m_{ij\text{н}}, \alpha_{ij\text{н}}$	Постоянство температуры, характеристики прибора и пьезоэлементов, условия измерения, масса и природа пленок сорбентов, природа аналитов, зона концентраций, определяющих линейность изотерм сорбции
Потенциометрия	E	Постоянство температуры, характеристики потенциометрических сенсоров, природа растворителя, ионная сила, природа аналита, зона концентраций, определяющих линейность градуировочной функции
Вольтамперометрия	$I_{\text{диф}}, E_{1/2}$	Постоянство температуры, природы растворителя, фонового электролита, характеристик прибора и электродов, ионная сила, природа аналита, зона концентраций, определяющих линейность градуировочной функции

его масса подлежит обязательному определению. Для наиболее часто применяемых полимерных сорбентов ранее установлен оптимальный диапазон масс от 10 до 20 мкг, в котором влияние этого фактора на ΔF_{max} минимален [39].

4. Присутствие и содержание аналита.

Селективность пьезокварцевого микровзвешивания оценивается как отношение чувствительности микровзвешивания на одной пленке двух соединений S_1/S_2 , при этом $m_{\text{пл}}$ не влияет на эту характеристику, которая зависит только от природы сорбата и относится к качественной характеристике метода. С учетом постоянства других факторов ($t_{\text{сорбции}}, F_0$) наиболее простой и часто обсуждаемый аналитический сигнал пьезосенсоров ΔF_{max} также зависит от природы сорбата/сорбента и концентрации аналитов. Если зона линейности градуировочных функций для разных сорбционных систем близки, то расчетные параметры на основе ΔF_{max} отражают информацию о природе сорбируемого соединения. Следовательно, выходные сигналы массива пьезосенсоров корректно отражают природу аналитов и их концентрацию при постоянстве или идентичности условий измерения и параметры, которые рассчитываются по чувствительностям нескольких пленок по отношению к одному соединению, также являются качественной характеристикой пьезокварцевого микровзвешивания, аналогично другим физико-химическим методам анализа.

5. Тип проб. При обнаружении малых количеств веществ в газовой фазе важную роль также играет матрица биопробы (твердая фаза, вязкая жидкость, водная основа), что необходимо учитывать при установлении идентификационных параметров массива сенсоров и их выборе для обнаружения веществ для конкретных объектов.

Из вышесказанного и табл. 2 следует, что аналитическая информация «электронного носа» на пьезосенсорах не более зависима от условий эксперимента, чем популярные, широко распространенные методы анализа. Рассмотрим более подробно информативность выходных сигналов «электронного носа», используемых для идентификации веществ.

Информативность выходных сигналов «электронного носа» на пьезосенсорах для идентификации веществ

В регистрируемой информации, содержащейся в матрице откликов массива сенсоров, содержится несколько параметров состава РГФ над анализируемой пробой. Пленками модификаторов массива пьезосенсоров сорбируются с перекрестной чувствительностью не все ЛЛС, а только с повышенным сродством к выбранным сорбентам. Такая неопределенность аналитических сигналов сужает информативность «электронного носа» по

сравнению с ГХ, ГХ/МС, ВЭЖХ/МС, но предварительное обучение массива сенсоров по стандартным веществам позволяет выделить необходимую для решения задачи информацию. Наиболее простая и доступная для регистрации исходная аналитическая информация – это величина максимальных откликов сенсоров ΔF_{\max} . Первичное сравнение проб по качественному составу РГФ можно провести путем сопоставления геометрической формы «визуальных отпечатков» максимумов. Однако при исследовании малых объемов проб со сложной матрицей и низкими концентрациями идентифицируемых веществ в РГФ (на уровне ppm) такой подход оказывается малоинформативным и надежное распознавание веществ затруднено. Более информативными для идентификации соединений в смесях при соблюдении определенных условий являются расчетные параметры, получаемые на основе первичной информации, например, параметр эффективности сорбции A_{ij}^{\max} . При этом информативность выходных данных «электронного носа», таких как хроночастотограммы, площадь кинетического «визуального отпечатка» массива сенсоров, в том числе оптимизированного по временной маске, площадь под хроночастотограммами для каждого сенсора, параметры эффективности A_{ij}^{\max} и кинетический параметр γ_i сорбции не зависят от порядка расположения сенсоров в массиве. Эти параметры определяются либо независимыми характеристиками одного сенсора (хроночастотограммы, кинетический параметр сорбции γ_i , площадь под хроночастотограммами для каждого сенсора), либо являются аддитивными величинами характеристик нескольких сенсоров (площадь полного и оптимизированного «визуальных отпечатков»). Информативность выходных данных, которые связаны с геометрией «визуального отпечатка» максимумов – форма фигуры и ее площадь, расчетные параметры на основе его геометрии (m_{ijn} , α_{ijn}) будет зависеть от порядка расположения сенсоров в массиве.

Для систем «электронный нос» не характерно решение задач качественного анализа сложных смесей. Ранее показано [36], что обучение массива сенсоров по парам индивидуальных веществ позволяет выделить идентификационные признаки, по которым возможно детектирование их в газовых смесях, обоснована возможность применения параметров A_{ij}^{\max} для идентификации веществ, определены основные метрологические характеристики предлагаемого подхода. Установлено, что для увеличения чувствительности и специфичности процедуры идентификации соединений, возможно применение для каждого идентифицируемого вещества как одного идентификационного признака, так и их совокупности. Накопленный нами материал [32-39] и предложенные решения позволяют частично без разделения идентифицировать компоненты в смесях по сигналам массива сенсоров. Аналогов таких решений не установлено.

По результатам исследования сорбции паров индивидуальных веществ установлены хорошо воспроизводимые параметры A_{ij}^{\max} для массива наиболее часто применяемых сенсоров для надежной идентификации веществ-маркеров (табл. 3). Пары веществ антиподов (кислоты – основания) идентифицируются по одному набору параметров A_{ij}^{\max} , рассчитанных по соотношению сигналов сенсоров с сильно различающейся чувствительностью к этим соединениям. Так, присутствие аммиака, аминов и кислот в РГФ над водными растворами смесей веществ можно определить либо с помощью соотношений сигналов сенсоров с пленкой с универсальными сорбционными свойствами к полярным соединениям (ПЭГ-2000) к сигналам сенсоров с пленками, проявляющими максимальную чувствительность к аминам и легким газам (МУНТ, ПДЭГС), кислотам (Tween, ДЦГ-18K6), либо с помощью параметров на основе соотношений сигналов сенсоров с пленками, проявляющими высокую чувствительность к этим классам соединений.

Таблица 3

Идентификационные параметры эффективности сорбции $A_{ij}^{\max} \pm \Delta$ для веществ ($n = 3$, $P = 0.95$)

Table 3

Identification parameters of sorption effectiveness $A_{ij}^{\max} \pm \Delta$ for substances ($n = 3$, $P = 0.95$)

Параметр	Идентификационное значение	Идентифицируемое вещество	Параметр	Идентификационное значение	Идентифицируемое вещество
A_{14}^{\max}	0.30 ± 0.05	Аммиак, алкиламины	A_{15}^{\max}	1.30 ± 0.05	Этилацетат, этанол
	1.6 ± 0.1	УК, МК, ИМК		2.5 ± 0.3	УК, МК
A_{13}^{\max}	0.4 ± 0.1	ТЭА	A_{37}^{\max}	0.6 ± 0.1	УК, МК, ВК, ИВК
	2.4 ± 0.4	ИМК		4.5 ± 0.6	Пиперидин
A_{16}^{\max}	0.20 ± 0.05	Аммиак, алкиламины	A_{35}^{\max}	0.30 ± 0.05	ВК, ИВК
A_{78}^{\max}	0.30 ± 0.05			1.8 ± 0.2	Этанол, бутанол
A_{17}^{\max}	0.30 ± 0.05	Алифатические амины	A_{47}^{\max}	0.6 ± 0.1	Этанол, бутанол, ацетон
A_{56}^{\max}	0.20 ± 0.05	Аммиак	A_{57}^{\max}	0.60 ± 0.05	
A_{45}^{\max}	0.30 ± 0.05	ДМА ДМФА	A_{34}^{\max}	0.70 ± 0.05	Ацетон, этилацетат
A_{27}^{\max}	2.0 ± 0.2	ТЭА	A_{28}^{\max}	0.03 ± 0.05	Ацетон

Таблица 4

Трехэлементные идентификационные параметры (m_{ijn} , $\alpha_{ijn} \pm \Delta$) геометрии «визуального отпечатка» откликов сенсоров ($n = 3$, $P = 0.95$)

Table 4

Three-element identification parameters (m_{ijn} , $\alpha_{ijn} \pm \Delta$) of “visual print” geometry of the sensor responses ($n = 3$, $P = 0.95$)

Параметр	Идентификационное значение	Идентифицируемое вещество	Параметр	Идентификационное значение	Идентифицируемое вещество
m_{349}	1.40 ± 0.05	Этанол	m_{129}	2.0 ± 0.1	Фенол
α_{158}	2.8 ± 0.1		m_{178}	5.6 ± 0.6	
m_{356}	2.0 ± 0.4	Ацетон	α_{458}	1.0 ± 0.1	Аммиак
m_{124}	2.0 ± 0.1	Сероводород	m_{134}	0.30 ± 0.05	
α_{128}	0.7 ± 0.1		m_{249}	1.4 ± 0.1	
α_{178}	0.6 ± 0.1		m_{459}	2.3 ± 0.2	
α_{478}	0.5 ± 0.2		m_{678}	6.8 ± 0.2	
α_{978}	0.7 ± 0.1		α_{149}	0.7 ± 0.1	
m_{197}	0.5 ± 0.1	ТЭА	α_{345}	0.7 ± 0.1	Аммиак, ТЭА
α_{124}	1.1 ± 0.2		α_{567}	0.30 ± 0.05	
α_{127}	0.7 ± 0.1		α_{349}	0.8 ± 0.1	
α_{238}	2.9 ± 0.2		α_{145}	0.6 ± 0.1	
m_{136}	1.50 ± 0.05	Этилацетат	α_{147}	0.6 ± 0.1	УК, МК, ИМК
α_{298}	0.20 ± 0.05	УК	α_{138}	2.3 ± 0.2	
α_{597}	0.8 ± 0.1		α_{236}	2.5 ± 0.1	ИМК
α_{168}	2.2 ± 0.1	МК	α_{239}	2.5 ± 0.1	
α_{167}	2.1 ± 0.1		m_{345}	1.5 ± 0.2	Этанол, бутанол, ацетон
m_{125}	0.30 ± 0.05	ДЭА	α_{134}	1.4 ± 0.1	
m_{135}	0.30 ± 0.05		α_{135}	1.2 ± 0.2	Этанол, бутанол, УК, МК
m_{137}	0.30 ± 0.05		m_{348}	1.3 ± 0.2	
m_{139}	0.30 ± 0.05		α_{497}	3.0 ± 0.3	Этанол, бутанол
m_{346}	0.20 ± 0.05		α_{259}	2.4 ± 0.2	Ацетон, бутанол
m_{356}	0.60 ± 0.05	УК, ИМК			

Идентифицировать совокупность паров спиртов, эфиров, кетонов в РГФ над водными растворами можно с помощью параметров эффективности сорбции для соотношений сигналов сенсоров с пленками, проявляющими чувствительность к полярным и среднеполярным кислородсодержащим соединениям ДЦГ-18К6, Tween, TX-100.

Значение параметра A_{ij}^{\max} меняется в зависимости от порядка использования сенсоров при его расчете, но выполняется основное условие для выбора его в качестве идентификационного – минимальное или максимальное значение для некоторого вещества по сравнению со значениями этого параметра для остальных веществ, т.е. сохраняется его информативность.

Для массива наиболее часто применяемых сенсоров установлены идентификационные параметры, как для отдельных соединений, так и для определенных классов ЛЛС, что снижает селективность определения. Повысить надежность идентификации возможно с применением дополнительных параметров.

В качестве дополнительных критериев предложены трехэлементные параметры микровзвешивания, рассчитанные по аналитическим сигналам трех сенсоров, что позволяет, в зависимости от природы пленок, использовать их как более специфические интегральные характеристики взаимодействия, выраженные в числовой форме [38].

Для всех возможных сочетаний сенсоров, исключая повторения, были рассчитаны параметры m_{ijn} , α_{ijn} и выбраны идентификационные для индивидуальных веществ (табл. 4).

Для идентификации паров аминов, аммиака, кислот по параметрам m_{ijn} необходимо следующее сочетание пленок с характеристиками – универсальные сорбционные свойства к полярным соединениям (ПЭГ-2000), пленка с повышенным сродством к парам кислород-, азот-, серосодержащих соединений (ПЭГСк, TX-100), пленка с высокой чувствительностью к парам аминов (ПДЭГС, МУНТ, БКС) или к парам кислот (ДЦГ-18-К6, Tween, R6G), при этом проекция сигналов сенсоров при идентификации веществ должна быть на сигнал сенсора с пленками ПЭГСк, TX-100, ДЦГ-18К6, Tween (табл. 4).

Таблица 5

Значения трехэлементных идентификационных параметров в зависимости от порядка расположения сенсоров в массиве

Table 5

Values of three-element identification parameters depending on the order of the sensors in the array

Параметры	Значения для фенола	Интервал значений для индивидуальных веществ, кроме фенола	Параметры	Значения для МК	Интервал значений для индивидуальных веществ, кроме МК
m_{178}	5.6 ± 0.6	0.4 – 3.9	α_{168}	2.2 ± 0.1	0.3 – 1.7
m_{187}	5.6 ± 0.6	0.6 – 4.0	α_{186}	2.8 ± 0.1	0.4 – 2.5
m_{718}	0.9 ± 0.1	0.2 – 1.7	α_{618}	1.4 ± 0.1	1.0 – 2.7
m_{817}	1.1 ± 0.1	0.1 – 1.4	α_{816}	1.4 ± 0.1	1.0 – 2.7
m_{781}	0.2 ± 0.05	0.4 – 1.6	α_{861}	2.2 ± 0.1	0.3 – 1.7
m_{871}	0.2 ± 0.05	0.4 – 4.2	α_{681}	2.7 ± 0.1	0.4 – 2.5

Для идентификации паров спиртов, кетонов, эфиров сигналы сенсоров должны проецироваться на сигнал сенсора с пленкой, проявляющей минимальную чувствительность к парам идентифицируемого соединения, например, ПЭГ-2000/ТХ-100/ПДЭГС для идентификации паров этилацетата, т.к. пленка ТХ-100 характеризуется меньшей чувствительностью к парам этилацетата, чем пленки ПЭГ-2000 и ПДЭГС.

Для идентификации аминов и кислот при расчете параметров α_{ijn} необходимо использовать сигналы двух сенсоров с высоким сродством к аминам (ПДЭГС, БКС, МУНТ) или кислотам (R6G, Tween, ДЦГ-18K6) и пленки с сопоставимой чувствительностью к этим классам веществ (ТХ-100, ПЭГ-2000). При расчете идентификационных параметров α_{ijn} для

спиртов необходимо использовать сигналы сенсоров с пленками с высокой чувствительностью к полярным кислородсодержащим соединениям (ПЭГ-2000, ТХ-100, ДЦГ-18K6, Tween), при этом сигналы этих сенсоров проецируются на сигнал сенсора с пленкой наименее чувствительной к парам спиртов.

Установлено, что при расчете идентификационных параметров m_{ijn} и α_{ijn} принципиальное значение имеет порядок следования сенсоров при расчете, а именно выбор сенсора, на сигнал которого проецируются сигналы двух других (табл. 5). Установлено, что изменение порядка использования специфических сенсоров (МУНТ, БКС, ПДЭГС) при расчете параметров не влияет на способность параметра идентифицировать фенол и масляную кислоту – значения либо максимальные, либо ми-

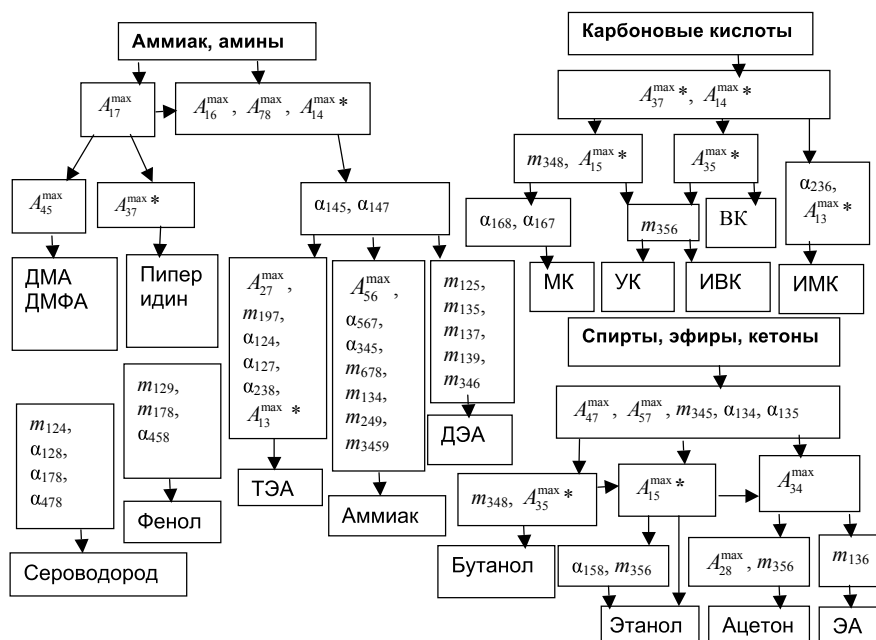


Рис. 4. Схема применения идентификационных параметров для обнаружения веществ-маркеров в РГФ над жидкими пробами. Звездочкой (*) обозначены параметры, применяемые для идентификации нескольких различных веществ

Fig. 4. Application scheme of the identification parameters for the detection of marker substances in EGP over the liquid samples. The parameters indicated by * are used to identify several different substances.

Таблица 6

Критерии совпадения (d) для идентификационных параметров массива сенсоров

Table 6

Criteria of coincidence for the identification parameters of the sensor array

Параметры	Значения d	Параметры	Значения d
$A_{16}^{\max}, A_{15}^{\max}$ (этанол), $A_{34}^{\max}, A_{56}^{\max}, A_{57}^{\max}, A_{78}^{\max}, m_{349}, m_{136}, m_{134}, m_{356}, m_{249}, \alpha_{298}$	± 0.1	A_{35}^{\max} (спирты), $m_{137}, m_{348}, m_{345}, m_{678}, m_{459}, \alpha_{238}, \alpha_{135}, \alpha_{138}, \alpha_{147}, \alpha_{145}$	± 0.3
$A_{14}^{\max}, A_{13}^{\max}$ (ТЭА), $A_{17}^{\max}, A_{45}^{\max}, A_{37}^{\max}$ (кислоты), A_{35}^{\max} (ВК, ИВК), $A_{47}^{\max}, A_{28}^{\max}, m_{124}, m_{197}, m_{125}, m_{139}, m_{346}, m_{129}, \alpha_{158}, \alpha_{128}, \alpha_{178}, \alpha_{978}, \alpha_{597}, \alpha_{167}, \alpha_{168}, \alpha_{134}, \alpha_{239}, \alpha_{236}, \alpha_{349}, \alpha_{567}, \alpha_{345}, \alpha_{149}, \alpha_{458}$	± 0.2	$A_{27}^{\max}, \alpha_{478}, \alpha_{259}$	± 0.4
		A_{15}^{\max} (УК, МК), α_{497}	± 0.5
		A_{13}^{\max} (ИМК), m_{356}	± 0.6
		A_{37}^{\max} (пиперидин), m_{178}	± 1.0

нимальные из всего набора веществ (табл. 5). При проецировании сигналов сенсоров на сигнал сенсора с универсальной пленкой (ПЭГ-2000) рассчитанные параметры уже не являются идентификационными для выбранных веществ, поэтому для идентификации веществ в смесях по данным параметрам необходимо сохранять порядок ввода откликов сенсоров при расчете, что решается в программном обеспечении при любом расположении сенсоров в массиве.

Для идентификации веществ-маркеров патологических состояний, в том числе новообразований, в РФ над водными растворами можно использовать следующую схему (рис. 4). Применение идентификационных параметров по схеме позволяет распознать все выбранные вещества даже при применении неселективных (групповых) параметров и обеспечивает возможность обнаружения веществ по совпадению двух параметров. При этом вещество считается идентифицированным при совпадении табличного значения параметра с расчетным для пробы с учетом критерия совпадения d , характеризующего интервал значений параметра, в пределах которого идентификация вещества считается надежной [40] (табл. 6).

Для проверки предположения о возможности идентификации веществ по предложенным параметрам исследованы 8 растворов модельных сме-

сей некоторых веществ. Смеси готовили с тем же содержанием веществ, что и в растворах индивидуальных веществ. Анализ РФ над модельными смесями и индивидуальными соединениями проводили в идентичных условиях и режиме измерения. Идентификацию веществ проводили путем сравнения рассчитанных для смеси значений параметров A_{ij}^{\max} , m_{ijn} и α_{ijn} с табличными. Вещество считали идентифицированным при совпадении рассчитанных экспериментальных значений параметров минимум с двумя табличными (табл. 7). Например, при идентификации триэтиламина в смеси № 1 совпали с табличными расчетные значения для параметров A_{17}^{\max} (алифатические амины) и A_{13}^{\max} (триэтиламин), при идентификации аммиака – A_{14}^{\max} (аммиак, алкиламины), m_{134} (аммиак), α_{147} (аммиак и триэтиламин). При этом присутствие в смесях других веществ (анилин, бензиламин, N-метиланилин – смеси № 2-3) не влияет на идентификацию аналитов, что свидетельствует о высокой чувствительности идентификационных параметров. С учетом схемы применения идентификационных параметров и использования минимум двух из них для обнаружения аналитов все вещества в смесях идентифицированы правильно. Применение двух параметров резко уменьшает число ложноположительных результатов идентификации, тем самым повышая специфичность данного подхода.

Таблица 7

Результаты идентификации веществ в модельных водных растворах

Table 7

Results of substances identification in the model aqueous solutions

№ п/п	Состав смеси	Используемые идентификационные параметры	Идентифицированные вещества
1	ТЭА, Аммиак, УК, МК	$A_{17}^{\max}, A_{13}^{\max}, A_{14}^{\max}, A_{37}^{\max}, m_{134}, m_{348}, \alpha_{138}, \alpha_{147}$	ТЭА, Аммиак, УК, МК
2	УК, ТЭА, Анилин, Бензиламин, Пиперидин	$A_{17}^{\max}, A_{13}^{\max}, A_{14}^{\max}, A_{37}^{\max}, m_{348}, m_{356}$	УК, Пиперидин, ТЭА
3	N-Метиланилин, УК, МК, ТЭА	$A_{37}^{\max}, m_{348}, A_{17}^{\max}, \alpha_{124}, \alpha_{127}, \alpha_{138}$	УК, МК, ТЭА
4	Ацетон, ЭА	$A_{34}^{\max}, A_{47}^{\max}, A_{28}^{\max}, m_{136}$	Ацетон, ЭА
5	УК, Ацетон	$A_{34}^{\max}, A_{37}^{\max}, A_{47}^{\max}, \alpha_{138}, m_{356}$	УК, Ацетон
6	Аммиак, Ацетон, Этанол	$A_{14}^{\max}, A_{34}^{\max}, m_{134}, m_{348}, \alpha_{134}, \alpha_{147}, \alpha_{158}$	Аммиак, Ацетон, Этанол
7	УК, Аммиак, Ацетон	$A_{14}^{\max}, A_{34}^{\max}, A_{28}^{\max}, m_{134}, m_{348}, m_{356}, \alpha_{147}$	УК, Аммиак, Ацетон
8	ТЭА, Ацетон, Этанол, ЭА	$A_{17}^{\max}, A_{15}^{\max}, A_{34}^{\max}, A_{47}^{\max}, \alpha_{138}, \alpha_{478}, \alpha_{124}$	ТЭА, Ацетон, Этанол, ЭА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены идентификационные (качественные) параметры массива пьезосенсоров для большого числа органических веществ, являющихся веществами-маркерами патогенных процессов в организме, при их обнаружении в водных растворах. Описано влияние различных факторов на выходные сигналы массива сенсоров и их информативность, используемых для идентификации веществ, и пути устранения или минимизации этого влияния. Продemonстрирована возможность идентификации веществ в РГФ над водными растворами их смесей. Данный подход характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и может быть использован для идентификации веществ в РГФ над пробами с большим содержанием воды (кровь, моча, лимфа, пот, соки, напитки).

Благодарности

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ №16-43-360947 по теме: «Ольфактроника для медицины – разработка и применение новых методологических подходов для неинвазивной диагностики состояния человека по запаху биопроб».

Acknowledgements

This work was supported by RFBR grant No. 16-43-360947 "Olfactronics for medicine - development and application of new methodological approaches for noninvasive diagnosis of a person's health by the smell of bioassays".

ЛИТЕРАТУРА

1. Проблемы аналитической химии. В 18 кн. Кн. 12: Биохимические методы анализа / Т.Н. Ермолаева [и др.]; отв. ред. Б.Б. Дзантиев. М.: Наука, 2010. 391 с.
2. Проблемы аналитической химии. В 18 кн. Кн. 14: Химические сенсоры / Т.А. Кучменко [и др.]; отв. ред. Ю.Г. Власов. М.: Наука, 2011. 399 с.
3. Simultaneous determination of fatty, dicarboxylic and amino acids based on derivatization with isobutyl chloroformate followed by gas chromatography - positive ion chemical ionization mass spectrometry / T.G. Sobolevsky [et. al.] // Journal of Chromatography B. 2004. V. 800. P. 101-107.
4. Иммунохимическое исследование лактоферрина, продуктов деградации фибриногена, иммуноглобулинов и белковых фракций в смешанной слюне перспективный неинвазивный тест в оценке состояния здоровья при диспансеризации / А.Е. Сухарев [и др.] // Современные наукоемкие технологии, 2006. № 6. С. 79.
5. Use of an electronic nose system for diagnoses of urinary tract infections / A.K. Pavlou [et. al.] // Biosensors and Bioelectronics. 2002. V. 17, № 10. P. 893-899.
6. A preliminary study on the possibility to diagnose urinary tract cancers by an electronic nose / M. Bernabei [et. al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. 2008. V. 131, № 1. P. 1-4.
7. Бельский В.Е. Солюбилизация газов и насыщенных паров в биологических средах // Химико-фармацевтический журнал. 2000. Т. 34, № 11. С. 42-45.

8. Identification of volatile lung cancer markers by gas chromatography-mass spectrometry: Comparison with discrimination by canines. / B. Buszewski [et. al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* 2012. V. 404. P. 141-146
9. Organic metabolites in exhaled human breath—A multivariate approach for identification of biomarkers in lung disorders / E.M. Gaspar [et. al.] // *J. Chromatogr. A.* 2009. V. 1216, № 14. P. 2749-2756.
10. Gardner J.W., Shin H.W., Hines E.L. An electronic nose system to diagnose illness // *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2000. V. 70, № 1–3. P. 19-24.
11. Weiss T., Angerer J. Simultaneous determination of various aromatic amines and metabolites of aromatic nitro compounds in urine for low level exposure using gas chromatography – mass spectrometry // *J. of Chromatography B.* 2002. V. 778, № 1-2. P. 179-192.
12. Trace determination of short-chain aliphatic amines in biological samples by micellar electrokinetic capillary chromatography with laser-induced fluorescence detection / Y.-H. Deng [et. al.] // *Talanta.* 2009. V. 77, № 4. P. 1337-1342.
13. Determination of volatile organic compounds as biomarkers of lung cancer by SPME – GC – TOF/MS and chemometrics / J. Rudnicka [et. al.] // *J. of Chromatography B.* 2011. V. 879, № 30. P. 3360-3366.
14. Detection of monobromamine, monochloramine and dichloramine using selected ion flow tube mass spectrometry and their relevance as breath markers / Senthilmohan S. T. [et. al.] // *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008. V. 22, № 5. P. 677-681.
15. Volatile markers of breast cancer in the breath / M. Phillips [et. al.] // *The Breast J.* 2003. V. 9. P. 184-191.
16. Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors / C. Di Natale [et. al.] // *Biosens. Bioelectron.* 2003. V.18, № 10. P. 1209-1218.
17. Metabolic signatures of lung cancer in biofluids: NMR-based metabolomics of urine / J. Carrola [et. al.] // *J Proteome Res.* 2011. V 10. P. 221-230.
18. Silva C.L., Passos M., Camara J.S. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry // *Br J Cancer.* 2011. V.105. P. 1894-1904.
19. Investigation of volatile biomarkers in liver cancer blood using solid-phase microextraction and gas chromatography/ mass spectrometry / Xue R. [et. al.] // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2008. V. 22, № 8. P. 1181-1186.
20. Chen S., Mahadevan V., Zieve L. Volatile fatty acids in the breath of patients with cirrhosis of the liver // *J. Lab. Clin. Med.* 1970. V. 75. P. 622-627.
21. GC–MS analysis of breath odor compounds in liver patients / Van der Velde S. [et. al.] // *J. Chromatogr. B.* 2008. V. 875. P. 344-348.
22. An intelligent rapid odour recognition model in discrimination of *Helicobacter pylori* and other gastroesophageal isolates in vitro / A.K. Pavlou [et. al.] // *Biosens. Bioelectron.* 2000. V. 15. P. 333-342.
23. Socolowsky S., Hohne C., Sandow D. The direct detection of volatile fatty acids by gas chromatography in microbiological diagnosis. // *Zeitschrift Med. Lab. Diagn.* 1990. V. 31. P. 445-452.
24. Determination of inflammatory bowel disease activity by breath pentane analysis / J. Kokoszka [et. al.] // *Dis. Colon. Rectum.* 1993. V. 36, № 6. P. 597-601.
25. Elevated breath ethane levels in active ulcerative colitis: evidence for excessive lipid peroxidation / S. Sedghi [et. al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 1994. V. 89. P. 2217-2221.

26. Breath alkanes determination in ulcerative colitis and Crohn's disease / M.A. Pelli [et. al.] // *Dis. Colon. Rectum*. 1999. V. 42. P. 71-76.

27. Identifying bacteria in human urine: current practice and the potential for rapid, near-patient diagnosis by sensing volatile organic compounds / N. Guernion [et. al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001. V. 39. P. 893-906.

28. Davies T., Hayward N.J. Volatile products from acetylcholine as markers in the rapid urine test using headspace gas-liquid chromatography // *J. Chromat.*, 1984. V. 307. P. 11-21.

29. Methyl mercaptan and dimethyl disulphide production from methionine by *Proteus* species detected by head-space gas-liquid chromatography / N.J. Hayward [et. al.] // *J. Clin. Microbiol.*, 1977. V. 6. P. 187-194.

30. Development of specific tests for the rapid detection of *Escherichia coli* and all species of *Proteus* in urine / N.J. Hayward [et. al.] // *J. Clin. Microbiol.*, 1977. V. 6. P. 195-201.

31. Kodogiannis V.S. Intelligent classification of bacterial clinical isolates in vitro, using an array of gas sensors // *J. Intell. Fuzzy Syst.* 2005. V. 16, № 14. P. 1-14.

32. Оценка состояния биологических проб по составу равновесной газовой фазы с применением мультисенсорной системы / Кучменко Т.А. [и др.] // *Журн. аналит. хим.* 2014. Т. 69, № 5. С. 534-543.

33. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Черемушкина И.В. Применение химических сенсоров для экспрессной оценки состояния пищеварительного тракта птиц // *Журн. аналит. хим.* 2016. Т. 71, № 11. С. 1152-1160.

34. Шуба А.А. Оценка состояния биопроб по результатам детектирования массивом пьезосенсоров легколетучих аминов различного строения и алифатических кислот: дис... канд. хим. наук: 02.00.02. Воронеж, 2013. 235 с.

35. Кучменко Т.А., Мишина А.А. Особенности сорбции паров аминов на тонких пленках кислотно-основных индикаторов // *Журн. аналит. химии*. 2011. Т. 66, № 8. С. 816-823.

36. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Бельских Н.В. Пример решения идентификационных задач в методе пьезокварцевого микровзвешивания смесей некоторых органических соединений // *Аналитика и контроль*. 2012. Т. 16, № 2. С. 151-161.

37. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Дроздова Е.В. Обоснование срока службы газовых пьезосенсоров при детектировании паров органических соединений // *Журн. прикл. хим.* 2015. Т. 88, № 12, С. 1751-1763.

38. Дроздова Е.В. Определение органических легколетучих токсикантов массивом пьезосенсоров для оценки безопасности полимерных материалов: дис... канд. хим. наук: 02.00.02. Воронеж, 2016. 231 с.

39. Кучменко Т.А. Метод пьезокварцевого микровзвешивания в газовом органическом анализе: дис... док. хим. наук: 02.00.02. Саратов, 2003. 475 с.

40. Вершинин В.И., Дерендяев Б.Г., Лебедев К.С. Компьютерная идентификация органических соединений. М.: Наука, 2002. 182 с.

REFERENCES

1. *Problemy analiticheskoi khimii. Kn. 12: Biokhimicheskie metody analiza*. [Problems of analytical chemistry, vol. 12: Biochemical methods of analysis], ed. by B. B. Dzantiev, Moscow: Nauka Publ., 2010. 391 p. (in Russian).

2. *Problemy analiticheskoi khimii. Kn. 14: Khimicheskie sensory*. [Problems of analytical chemistry, vol. 12: Chemical sensors], ed. by Iu. G. Vlasov, Moscow: Nauka Publ., 2011. 399 p. (in Russian).

3. Revelsky A.I., Revelsky I.A., Miller B., Oriedo V. Simultaneous determination of fatty, dicarboxylic and amino acids based on derivatization with isobutyl chloroformate followed by gas chromatography - positive ion chemical ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 2004, vol. 800, no. 1-2, pp. 101-107.

4. Sukharev A., Ermolaeva T.N., Beda N.A., Mamaeva S.A., Ermolaev V.G. [Immunochemical study of lactoferrin, degradation products of fibrinogen, immunoglobulins and protein fractions in mixed saliva of a promising non-invasive test to assess the health status with clinical examination]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern high technology], 2006, no. 6, p. 79 (in Russian).

5. Pavlou A. K., Magan N., McNulty C., Jones J. M., Sharp D., Brown J., Turner A.P.F. Use of an electronic nose system for diagnoses of urinary tract infections. *Biosensors and Bioelectronics*, 2002, vol. 17, no 10, pp. 893-899.

6. Bernabei M., Pennazza G., Santonico M., Corsi C., Roscioni C., Paolesse R., Di Natale C., D'Amico A. A preliminary study on the possibility to diagnose urinary tract cancers by an electronic nose. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2008, vol. 131, no. 1. pp. 1-4. doi: 10.1016/j.snb.2007.12.030.

7. Bel'skii V.E. [Solubilization of saturated vapor and gases in biological media]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Chemical and Pharmaceutical journal], 2000, vol. 34, no 11, pp. 42-45 (in Russian).

8. Buszewski B., Ulanowska A., Kowalkowski T., Cieslinski K. Identification of volatile lung cancer markers by gas chromatography-mass spectrometry: Comparison with discrimination by canines. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2012, vol. 404, pp. 141-146. doi: 10.1007/s00216-012-6102-8.

9. Gaspar E. M., Lucena A.F., Duro da Costa J., Chaves das Neves H. Organic metabolites in exhaled human breath—A multivariate approach for identification of biomarkers in lung disorders. *J. Chromatogr. A*, 2009, vol. 1216, no. 14, pp. 2749-2756. doi: 10.1016/j.chroma.2008.10.125.

10. Gardner J.W., Shin H.W., Hines E.L. An electronic nose system to diagnose illness. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2000, vol. 70, no 1-3, pp. 19-24. doi: 10.1016/S0925-4005(00)00548-7.

11. Weiss T., Angerer J. Simultaneous determination of various aromatic amines and metabolites of aromatic nitro compounds in urine for low level exposure using gas chromatography - mass spectrometry. *J. of Chromatography B*, 2002, vol. 778, no. 1-2, pp. 179-192.

12. Deng, Y.-H., Wang H., Zhong L., Zhang H.-S. Trace determination of short-chain aliphatic amines in biological samples by micellar electrokinetic capillary chromatography with laser-induced fluorescence detection. *Talanta*, 2009, vol. 77, no 4, pp. 1337-1342. doi: 10.1016/j.talanta.2008.09.013.

13. Rudnicka J., Kowalkowski T., Ligor T., Buszewski B. Determination of volatile organic compounds as biomarkers of lung cancer by SPME - GC - TOF/MS and chemometrics. *J. of Chromatography B*, 2011, vol. 879, no. 30, pp. 3360-3366. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.09.001.

14. Senthilmohan S. T., Kettle A. J., McEwan M. J., Dummer J., Edwards S. J., Wilson P. F., Epton M. J. Detection of monobromamine, monochloramine and dichloramine using selected ion flow tube mass spectrometry and their relevance as breath markers. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, vol. 22, no. 5, pp. 677-681. doi: 10.1002/rcm.3418.

15. Phillips M., Cataneo R.N., Dittkoff B.A., Fisher P., Greenberg J., Gunawardena R., Kwon C.S., Rahbari-Oskoui F., Wong C. Volatile markers of breast cancer in the breath. *The Breast J*, 2003, vol. 9, no. 3, pp. 184-191.

16. Di Natale C., Macagnano A., Martinelli E., Paolesse R., D'Arcangelo G., Roscioni C., Finazzi-Agro A., D'Amico A. Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors. *Biosens. Bioelectron.*, 2003, vol.18, no. 10, pp. 1209-1218.
17. Carrola J, Rocha C.M., Barros A.S., Gil A.M., Goodfellow B.J., Carreira I.M. Metabolic signatures of lung cancer in biofluids: NMR-based metabolomics of urine. *J Proteome Res.*, 2011, vol. 10, no. 1, pp. 221-230. doi: 10.1021/pr100899x.
18. Silva C.L., Passos M., Camara J.S. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry. *Br J Cancer*, 2011, vol. 105, no. 12, pp. 1894-1904. doi: 10.1038/bjc.2011.437.
19. Xue R., Dong L., Zhang S., Deng C., Liu T., Wang J., Shen X. Investigation of volatile biomarkers in liver cancer blood using solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2008, vol. 22, no 8, pp. 1181-1186. doi: 10.1002/rcm.3466.
20. Chen S., Mahadevan V., Zieve L. Volatile fatty acids in the breath of patients with cirrhosis of the liver. *J. Lab. Clin. Med.*, 1970, vol. 75, no. 4, pp. 622-627.
21. Van den Velde S., Nevens F., Van Hee P., van Steenberghe D., Quirynen M. GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients. *J. Chromatogr. B*, 2008, vol. 875, no. 2, pp. 344-348. doi: 10.1016/j.jchromb.2008.08.031.
22. Pavlou A.K., Magan N., Sharp D., Brown J., Barr H., Turner A.P. An intelligent rapid odour recognition model in discrimination of *Helicobacter pylori* and other gastroesophageal isolates in vitro. *Biosens. Bioelectron.*, 2000, vol. 15, no. 7-8, pp. 333-342. doi: 10.1016/S0956-5663(99)00035-4.
23. Socolowsky S., Hohne C., Sandow D. The direct detection of volatile fatty acids by gas chromatography in microbiological diagnosis. *Zeitschrift Med. Lab. Diagn.* 1990, vol. 31, pp. 445-452.
24. Kokoszka J., Nelson R.L., Swedler W.I., Skosey J., Abcarian H. Determination of inflammatory bowel disease activity by breath pentane analysis. *Dis. Colon. Rectum*, 1993, vol. 36, no. 6, pp. 597-601.
25. Sedghi S., Keshavarzian A., Klamut M., Eiznhamer D., Zarling E.J. Elevated breath ethane levels in active ulcerative colitis: evidence for excessive lipid peroxidation. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, vol. 89, no. 12, pp. 2217-2221.
26. Pelli M.A., Trovarelli G., Capodicasa E., De Medio G.E., Bassotti G. *Breath alkanes determination in ulcerative colitis and Crohn's disease.* *Dis. Colon. Rectum*, 1999, vol. 42, no. 1, pp. 71-76.
27. Guernion N., Ratcliffe N.M., Spencer-Phillips P.T., Howe R.A. Identifying bacteria in human urine: current practice and the potential for rapid, near-patient diagnosis by sensing volatile organic compounds. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, vol. 39, no. 10, pp. 893-906. doi: 10.1515/CCLM.2001.146.
28. Davies T., Hayward N.J. Volatile products from acetylcholine as markers in the rapid urine test using headspace gas-liquid chromatography. *J. Chromat.*, 1984, vol. 307, no. 1, pp. 11-21.
29. Hayward N.J., Jeavons T.H., Nicholson A.J.C., Thorton A.G. Methyl mercaptan and dimethyl disulphide production from methionine by *Proteus* species detected by head-space gas-liquid chromatography. *J. Clin. Microbiol.*, 1977, vol. 6, no. 3, pp. 187-194.
30. Hayward N.J., Jeavons T.H., Nicholson A.J.C., Thorton A.G. Development of specific tests for the rapid detection of *Escherichia coli* and all species of *Proteus* in urine. *J. Clin. Microbiol.*, 1977, vol. 6, no. 3, pp. 195-201.
31. Kodogiannis V.S. Intelligent classification of bacterial clinical isolates in vitro, using an array of gas sensors. *J. Intell. Fuzzy Syst.*, 2005, vol. 16, no. 14, pp. 1-14.
32. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Tyurkin I.A., Bityukova V.V. Estimation of the state of biological samples by the composition of the headspace using a multisensor system. *J. Analyt. Chem.*, 2014, vol. 69, no. 5, pp. 485-494. doi: 10.1134/S1061934814050050.
33. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Cheremushkina I.V. Application of chemical sensors to the rapid assessment of the digestive tract of birds. *J. Analyt. Chem.*, 2016, vol. 71, no. 11, pp. 1096-1103. doi: 10.1134/S1061934816110071.
34. Shuba A.A. *Otsenka sostoiianiia bioprob po resul'tatam detektirovaniia massivom p'ezosensorov legkoletuchikh aminov razlichnogo stroeniia i alifateskikh kislot.* Diss. candidate khim. nauk [Assessment of biosamples condition by the results of volatile amines and aliphatic acids detection using array of piezoelectric sensors. Cand. chem. sci. diss.]. Voronezh, 2013. 235 p. (in Russian).
35. Kuchmenko T. A., Mishina A. A. Sorption specifics of volatile amines on thin films of acid-base indicators *J. Analyt. Chem.*, 2011, vol. 66, no. 8, pp. 701-708. doi: 10.1134/S1061934811060116.
36. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Bel'skikh N.V. [An example of solution of identification tasks in the piezoelectric quartz crystal microbalance method]. *Analitika i kontrol'* [Analyt. and control], 2012, vol. 16, no. 2, pp. 151-161 (in Russian).
37. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Drozdova E.V. Substantiation of the Operating Life of Gas Piezosensors in Detection of Vapors of Organic Compounds. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2015, vol. 88, no. 12, pp. 1997-2008. doi: 10.1134/S10704272150120150.
38. Drozdova E.V. *Opredelenie organicheskikh legkoletuchikh toksikantov massivom p'ezosensorov dlia otsenki bezopasnosti polimernykh materialov.* Diss. candidate khim. nauk [Determination of organic volatile toxicants using array of piezoelectric sensors for assessment of polymeric materials safety. Cand. chem. sci. diss.]. Voronezh, 2016. 231 p. (in Russian).
39. Kuchmenko T.A. *Metod p'ezokvatsevogo microvzveshivaniia v gazovom organicheskom analize.* Diss. dokt. khim. nauk [Method of piezoelectric quartz crystal microbalance in gas organic analysis. Dr. chem. sci. diss.]. Saratov, 2003. 475 p. (in Russian).
40. Vershinin V.I., Derendiaev B.G., Lebedev K.S. *Komp'yuternaia identifikatsiia organicheskikh soedinenii* [Computer identification of organic compounds]. Moscow, Nauka Pbl., 2002. 182 p. (in Russian).